

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Нікітін Є.В., Верещагіна О.І., 2019  
УДК 616-018.74-008.93-06:616.921.5]-085  
DOI 10.11603/1681-2727.2019.2.10322

Є.В. Нікітін, О.І. Верещагіна

## ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС ЯК ОДИН З ВАЖЛИВИШИХ ЧИННИКІВ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ

Одеський національний медичний університет

Метою роботи було дослідження динаміки вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у периферичній крові та визначення ролі процесів вільнорадикального окислення в пошкодженні ендотеліоцитів. На основі проведеного дослідження вдосконалити лікування хворих на грип А.

На підставі обстеження 158 пацієнтів віком від 18 до 45 років, хворих на грип А, з яких у 32 осіб ступінь тяжкості був легким, у 62 – середнім та у 64 хворих – тяжким, було встановлено взаємозв'язок між зростанням рівня циркулюючих ендотеліальних клітин і активністю процесів вільнорадикального окислення, показано ефективність комплексного лікування. На підставі проведених досліджень установлено, що в патогенезі грипу суттєву роль відіграє надмірне підвищення активності процесів перекисного окислення ліпідів зі зниженням рівня антиоксидантного захисту. Була встановлена пряма залежність між підвищеннями концентрації малонового діальдегіду, дієнових кон'югат і кетодієнів у крові хворих на грип з тяжким ступенем. При дослідженні циркулюючих ендотеліальних клітин також було виявлено збільшення їх загальної кількості залежно від ступеня тяжкості захворювання. Посилене відшарування ендотеліоцитів від базальної мембрани у групах дослідження є доказом поєднаної дії токсинів грипу та цитотоксичних продуктів вільнорадикального окислення. З метою зниження токсичного впливу продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при gripі 32 хворим із середнім ступенем тяжкості до базисної терапії додавали 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, механізм дії якого зумовлений його антиоксидантною та мембранопротекторною дією. Проведені дослідження дозволили дійти наступних висновків: дисбаланс у системі ПОЛ/АОЗ призводить до пригнічення та виснаження антиоксидантної системи, пошкодження ендотеліоцитів з подальшим розвитком дисфункції ендотелію; підвищення загальної кількості циркулюючих ендотеліальних клітин у крові розвивається у відповідь на окисдаивний стрес; комплексний підхід

до лікування грипу з призначенням препаратів з антирадикальним механізмом дії сприятливо впливає на перебіг захворювання та зменшує ураження ендотелію судин.

**Ключові слова:** грип А, вільнорадикальне окислення, антиоксидантний захист, комплексне лікування грипу А.

Актуальність проблеми грипу не викликає сумнівів, що підтверджено дослідженнями останніх десятиліть. З'являються все нові дані щодо властивостей вірусу грипу А та деякі патогенетичні аспекти розвитку грипозної інфекції [1]. Наприклад, можливість реплікації вірусу грипу в клітинах ендотелію судин, тобто ендотеліальний компонент, досі залишається мало дослідженою. У клінічній медицині з'явився й утвердився термін «ендотеліальна дисфункція», який розуміють як неадекватне утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин і процесів [2]. За несприятливих умов ендотелій стає модулятором багатьох патологічних процесів в організмі. Ендотеліальні клітини опосередковують запальні та імунні процеси; регулюють адгезію лейкоцитів; модулюють окислення ліпідів, регулюють проникність судин, їх реендотелізацію за рахунок факторів росту [3].

Наявність у легенях значної маси ендотеліоцитів в альвеолярно-капілярній мембрані зумовлює розвиток синдрому системної запальної реакції та сприяє розвитку поліорганної недостатності з порушеннями мікроциркуляції у хворих [4]. За даними багатьох джерел, ендотеліоцити є головною мішенню для багатьох вірусів, а такі ускладнення, як інфекційно-токсичний шок і ДВЗ-синдром, безпосередньо пов'язані з підвищенням проникності ендотелію та його дезінтеграцією [5].

Висока пневмотропність вірусу та рання вірусемія частково зумовлені наявністю у збудника рецепторів до  $\alpha$ -2,3 та  $\alpha$ -2,6-сіалових кислот, що необхідні для його персистенції в ендотеліоцитах легених судин [6].

Вірус грипу А володіє тропізмом до клітин ендотелію судин, сприяє розвитку запалення та порушенню її цілісності й запускає каскад вільнорадикальних процесів [6].

У клінічній та лабораторній практиці для визначення функціональної активності ендотелію судин та його структурної цілісності використовуються різні маркери дисфункції ендотелію (ДЕ). Одним із нових та доступних методів в експериментальній та практичній медицині є метод визначення кількості циркулюючих у крові ендотеліоцитів із застосуванням світлової мікроскопії. Підвищення загальної кількості циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК), злущених зі стінки ендотелію, у периферичній крові відображає гостроту пошкодження внутрішнього шару судин і застосовується з метою комплексного дослідження морфо-функціональних властивостей ендотелію при станах, що супроводжуються розвитком його дисфункції [7].

Оскільки біологічна роль ДЕ при грипі А вивчена мало, а роль порушень функціонування судинного ендотелію в реалізації основних клінічних симптомів грипу недостатньо досліджена, на наш погляд, доцільним є дослідження маркерів ДЕ разом із визначенням змін активності процесів вільнорадикального окислення (ВРО) та їх вплив на морфо-функціональні властивості ендотелію у хворих на грип. Крім того, розуміння механізмів розвитку цих процесів дозволить удосконалити ефективність лікування та профілактику ускладнень у таких пацієнтів.

Мета – дослідити динаміку вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у периферичній крові хворих на грип А та визначити роль процесів вільнорадикального окислення в пошкодженні ендотеліоцитів. На основі проведеного дослідження вдосконалити лікування.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 158 хворих на грип А віком від 18 до 45 років, із них 32 пацієнти з легким ступенем, 62 – із середньотяжким та 64 – з тяжким. Критеріями виключення були вагітність, тяжка соматична патологія та ожиріння. Ступінь тяжкості визначали за клінічними проявами та наявністю ускладнень. Групи були зіставні за ступенями тяжкості грипу, статтю, віком і тривалістю хвороби.

Дослідження проведено на базі клінічної інфекційної лікарні м. Одеса. З метою оцінки змін показників перекисного окислення ліпідів і дослідження загальної кількості ЦЕК усі хворі були обстежені у перший день перебування у стаціонарі та на 5-у добу спостереження. Для визначення ефективності комбінованого лікування пацієнти із середнім ступенем тяжкості грипу А були розділені на такі групи: IIa (31 хворий) отримувала стандартне лікування (озельтамівір по 0,75 мг 2 рази на добу впродовж 5 діб), IIб група (31 хворий) додатково до стандартного лікування отримувала індуктор ендогенного інтерферону тилорон по 250 мг у перший день, 125 мг – у другий та 125 мг через 48 год разом із антиоксидантом, що має кардіо-, нейро- та гепатотропні

властивості – 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат по 500 мг на добу впродовж 5 діб. Детоксикацію здійснювали розчинами глюкози 5 % та реосорбілакту, жарознижувальні препарати за необхідності. Обидві групи пацієнтів отримували лікування згідно з наказом МОЗ України № 016/0630403 від 24.11.2016.

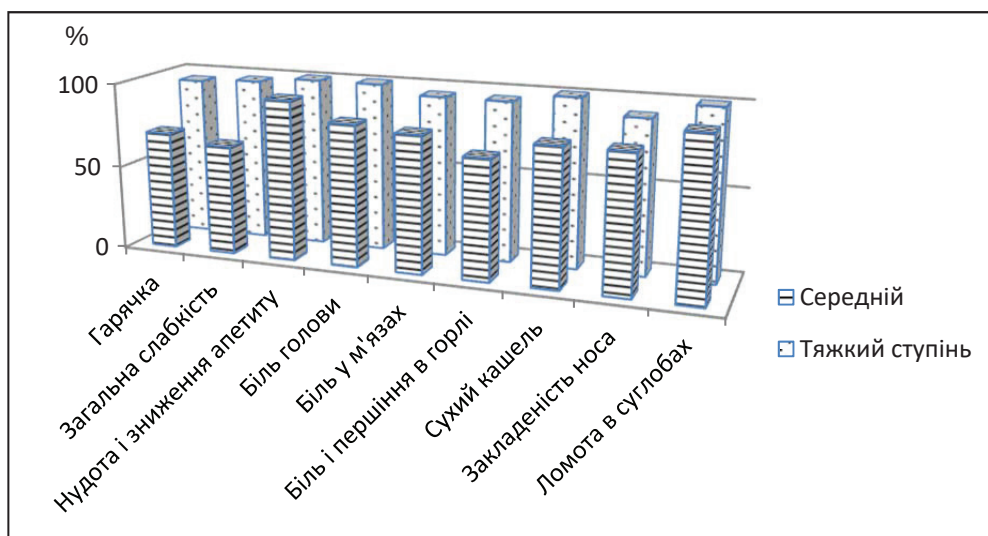
Діагноз грипу встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних і вірусологічних методів. У дослідження включали тільки хворих із позитивним результатом змивів з носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції на грип А. Було проведено традиційні методи обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, рентгенографію органів грудної порожнини за необхідності). Визначали інтенсивність десквамації ендотелію за модифікованим методом J. Hladovec (1978) із визначенням загальної кількості ЦЕК та їх кількості на різних стадіях апоптозу [8]. Визначали стан процесів ПОЛ: суму дієнових кон'югатів (ДК) та кетодієнів (КД), а також малоновий диальдегід (МДА) та показники антиоксидантного захисту (АОЗ): глутатіонредуктазу (ГР), глутатіонпероксидазу (ГП) і відновлений глутатіон – G-SH. Концентрацію досліджуваних показників визначали за загальноприйнятими методами [9].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакетів STATISTICA 10.0, MedCalc 14.8.1 і MicrosoftExcel 2010 з додатком AtteStat 12.5.

### Результати досліджень та їх обговорення

У багатьох випадках клінічна симптоматика у хворих була характерною для грипу. Для всіх пацієнтів із середньотяжким і тяжким ступенем грипу характерним було: ушпиталення після 3-ї доби захворювання та вищезазначений симптомокомплекс: висока гарячка, тривала загальна слабкість, нудота та зниження апетиту, біль голови і у м'язах, біль та першіння у горлі, гіперемія слизової оболонки ротоглотки, сухий кашель із першого дня захворювання, закладеність у носі та нежить, ломота в суглобах. Розподіл симптомів залежно від тяжкості захворювання наведено на малюнку 1.

При вивченні інтенсифікації процесів ВРО ліпідів у хворих на грип при ушпиталенні, що збігалось з періодом розпалу хвороби, було встановлено зростання вмісту МДА в сироватці крові. Як показано в таблиці 1, вже при легкому ступеню грипу спостерігається активація процесів ліпопероксидації: МДА –  $(1,68 \pm 0,2)$  мкМ/л та сумарних показників ДК і КД –  $(0,02 \pm 0,003)$  од./мг та пригнічення антиоксидантної ферментативної системи: ГР –  $(0,385 \pm 0,04)$  мкМ/мг, ГП –  $(0,13 \pm 0,01)$  ммоль/мг та G-SH –  $(101,7 \pm 7,38)$  мкМ/мг. Також у результаті статистичної обробки матеріалу у хворих із середнім ступенем тяжкості грипу спостерігалось значніше підвищення



Мал. 1. Клінічні прояви у хворих при вступі у стаціонар залежно від тяжкості перебігу грипу А.

концентрації МДА –  $(1,76 \pm 0,45)$  мкМ/л та показників ДК і КД –  $(0,03 \pm 0,008)$  од./мг ліпідів у сироватці крові з достовірним зниженням показників антиоксидантного захисту: ГР –  $(0,385 \pm 0,094)$  мкМ/мг, ГП –  $(0,101 \pm 0,020)$  ммоль/мг та G-SH –  $(94,23 \pm 17,54)$  мкМ/мг порівняно з даними у

хворих з легким ступенем грипу –  $(101,7 \pm 7,38)$  мкМ/мг та показниками контролю –  $(128,9 \pm 16,4)$  мкМ/мг (табл. 1). Треба зазначити, що у хворих із високими показниками концентрації продуктів ПОЛ спостерігалися значніші й триваліші прояви інтоксикаційного синдрому.

Таблиця 1

Стан системи ПОЛ та АОЗ у хворих на грип залежно від ступеня тяжкості при ушпиталенні

Показник	Контроль, n=30	Ступінь тяжкості		
		легкий (I група), n=32	середній (II група), n=62	тяжкий (III група), n=64
МДА, мкМ/л	$0,97 \pm 0,099$	$1,68 \pm 0,2^*$	$1,76 \pm 0,45^*$	$2,83 \pm 0,05^*$
ДК+КД, од./мг	$0,013 \pm 0,004$	$0,02 \pm 0,003^*$	$0,03 \pm 0,008^*$	$0,05 \pm 0,007^*$
G-SH, мкМ/мг	$128,9 \pm 16,4$	$101,7 \pm 7,38^*$	$94,23 \pm 17,54^*$	$61,28 \pm 2,75^*$
ГР, мкМ/мг	$0,581 \pm 0,056$	$0,385 \pm 0,04^*$	$0,385 \pm 0,094^*$	$0,38 \pm 0,01^*$
ГП, ммоль/мг	$0,152 \pm 0,023$	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,101 \pm 0,020^*$	$0,11 \pm 0,004^*$
ЦЕК, клітин/мл	$993 \pm 102$	$1505 \pm 161^*$	$2276 \pm 232^*$	$3120 \pm 287^*$

Примітка (тут і далі). \* – достовірна відмінність порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

При тяжкому ступеню грипу концентрація продуктів ПОЛ у крові була особливо високою: МДА –  $(2,83 \pm 0,05)$  мкМ/л, ДК+КД –  $(0,05 \pm 0,007)$  од./мг. Пригнічення активності ферментів глутатіонової протиперекисної системи в цій групі ГР –  $(0,38 \pm 0,01)$  мкМ/мг, ГП –  $(0,11 \pm 0,004)$  ммоль/мг, G-SH –  $(61,28 \pm 2,75)$  мкМ/мг також було значним. Встановлена пряма залежність між ступенем підвищення концентрації МДА, ДК і КД у крові хворих на грип зі ступенем тяжкості недуги.

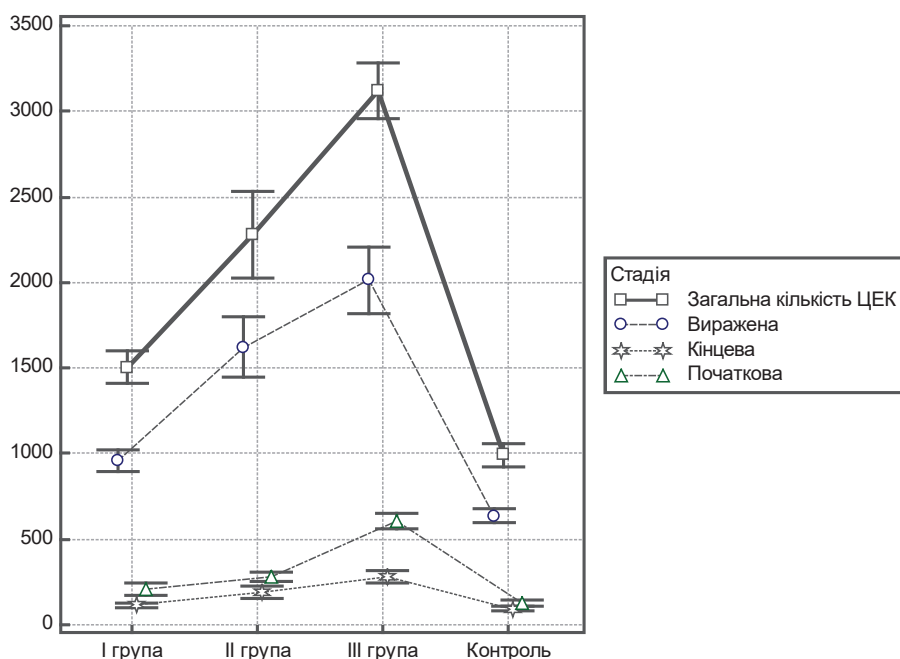
Отже, надмірна активація ПОЛ, що спостерігається у хворих на грип, може бути однією з причин руйнування передусім епітелію дихальних шляхів та ендотелію судин.

При дослідженні ЦЕК у хворих на грип виявлено збільшення їх загальної кількості: у хворих з легким ступенем –  $(1505 \pm 161)$  клітин в 1 мл плазми, з достовірним підвищенням при середньому ступеню тяжкості –  $(2276 \pm 232)$  клітин в 1 мл, відносно показників контролю

–  $(993 \pm 102)$  клітин в 1 мл. Найзначніше підвищення кількості ЦЕК спостерігалось у хворих з тяжким ступенем грипу та вірусною пневмонією –  $(3120 \pm 287)$  клітин/мл (мал. 2). Посилене відшарування ендотеліоцитів від базальної мембрани у групах дослідження, на нашу думку, є доказом поєднаної дії токсинів грипу та цито-

токсичних продуктів ВРО, що підтверджується даними наших досліджень. Ступінь десквамації ендотелію збільшувався залежно від тяжкості грипу.

Виявлено прямий зв'язок між підвищенням загальної кількості ЦЕК у плазмі крові хворих на грип і високою концентрацією продуктів ПОЛ: МДА, ДК+КД.



Мал. 2. Загальна кількість ЦЕК із розподілом на стадії апоптозу у групах хворих залежно від ступеня тяжкості грипу.

З метою зниження токсичного впливу продуктів ПОЛ при грипі 32 хворим із середнім ступенем тяжкості хвороби до базисної терапії додавали 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат. Механізм дії препарату зумовлений його антиоксидантною та мембранопротекторною дією. Він пригнічує перекисне окиснення ліпідів, підвищує активність супероксиддисмутази, підвищує співвідношення ліпід/білок, зменшує в'язкість мембрани, стабілізує мембрани клітин.

Для визначення ефективності патогенетичної терапії з використанням індуктора ендогенного інтерферону (тилорону) та антиоксиданту – 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату проводили порівняння досліджуваних показників у хворих до і після лікування. Також визначали вплив стандартного та комплексного лікування на функціональний стан ендотелію й динаміку показників ПОЛ і АОЗ. Хворі були розподілені на такі групи: IIa група – 31 особа з грипом А, яка отримувала стандартне лікування: озельтамівір по 0,75 мг 2 рази на добу протягом 5 діб, IIб група – 31 пацієнт, який додатково до

стандартної терапії отримував тилорон по 250 мг в 1-й день, 125 мг – в 2-й та 125 мг через 48 год разом з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом по 500 мг на добу протягом 5 діб.

Включення до базового лікування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату сприяло скороченню періоду гарячки до  $(3,16 \pm 0,17)$  доби та зменшенню тривалості періоду кашлю –  $(3,41 \pm 0,15)$  та нежитю –  $(2,22 \pm 0,11)$  доби. Також на тлі комплексного лікування спостерігалось достовірне зниження концентрації продуктів ПОЛ: МДА –  $(1,12 \pm 0,18)$  мкМ/л та ДК+КД –  $(0,018 \pm 0,007)$  од./мг у хворих IIб групи порівняно з показниками МДА –  $(1,39 \pm 0,29)$  та ДК+КД –  $(0,02 \pm 0,00)$  од./мг у групі IIa та контролю: МДА –  $(0,97 \pm 0,099)$  мкМ/л і ДК+КД –  $(0,013 \pm 0,004)$  од./мг. Необхідно зазначити позитивний вплив комплексного лікування на динаміку вмісту показників активності ферментів глутатіонової протиперекисної системи: ГР –  $(0,52 \pm 0,09)$  мкМ/мг, ГП –  $(0,14 \pm 0,01)$  ммоль/мг та G-SH –  $(120,3 \pm 12,9)$  мкМ/мг у групі IIб порівняно з



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

групою хворих, які отримували базове лікування – (104,5±14,8) мкМ/мл. Також відзначено позитивний вплив комплексного лікування на морфо-функціональний стан ендотелію. Загальна кількість ЦЕК, що стано-

вила до лікування (2276±232) клітин/мл, достовірно знизилася на 5-й день спостереження до (1629±1765) клітин/мл порівняно з групою, яка отримувала базове лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників ПОЛ та АОЗ у хворих із середнім ступенем тяжкості грипу А залежно від лікування (M±m)

Показник	Група				
	контрольна, n=30	IIa, n=31 (базисне лікування)		IIб, n=31 (комплексне лікування)	
		1-й день	5-й день	1-й день	5-й день
МДА, мкМ/л	0,97±0,099	1,76±0,45*	1,39±0,29*	1,80±0,34*	1,12±0,18
ДК+КД, од./мл	0,013±0,004	0,030±0,000*	0,020±0,000*	0,030±0,000*	0,018±0,007
G-SH, мкМ/мл	128,9±16,4	94,2±17,5*	104,5±14,8*	95,1±15,6*	120,3±12,9
ГР, мкМ/мл	0,58±0,05	0,38±0,09*	0,46±0,08*	0,39±0,07*	0,52±0,09
ГП, ммоль/мл	0,15±0,02	0,10±0,02*	0,11±0,02*	0,09±0,01*	0,14±0,01
ЦЕК, клітин/мл	1125±167	2276±232*	1988±209*	2324±247*	1629±1765*

Отже, комплексний підхід у лікуванні хворих на грип з урахуванням основних патогенетичних механізмів розвитку захворювання підвищує ефективність лікування, скорочує тривалість основних клінічних проявів, має позитивний вплив на процеси ремоделювання ендотелію.

### Висновки

1. У патогенезі грипу суттєву роль відіграє надмірне підвищення активності процесів ПОЛ зі зниженням рівня антиоксидантного захисту.

2. Дисбаланс у системі ПОЛ/АОЗ призводить до пригнічення та виснаження антиоксидантної системи, пошкодження ендотеліоцитів з подальшим розвитком дисфункції ендотелію.

3. Підвищення загальної кількості ЦЕК у крові розвивається у відповідь на оксидативний стрес.

4. Комплексний підхід до лікування грипу з призначенням препаратів з антирадикальним механізмом дії сприятливо впливає на перебіг грипу та зменшує прояви ураження ендотелію судин.

### Література

- Дзюблик І.В. Віруси грипу людини та грип: Сучасний погляд на етіопатогенез / І.В. Дзюблик, В.П. Ширококов, С.І. Климнюк // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 82-95.
- Balakumar P. Pharmacological Interventions to Prevent Vascular Endothelial Dysfunction: Future Directions / P. Balakumar // J. Health Sci. – 2008. – Vol. 54, N 1. – P. 1-16.
- Жаринова В.Ю. Ендотеліальна дисфункція як мультидисциплінарна проблема / В.Ю. Жаринова // Кровообіг та гемостаз. – 2015. – № 1-2. – С. 9-15.
- Малярчиков А.В. Состояние микроциркуляции у больных с тяжелым течением гриппа А/Н1N1 / А.В. Малярчиков, К.Г. Шаповалов // Врач-аспирант. – 2013. – № 1 (56). – С. 161-167.
- Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мель-

- никова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659-664.
- Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время пандемии гриппа А(Н1N1) и возможность его коррекции / В.В. Горбунов, С.А. Лукьянов, А.В. Говорин и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 104-111.
- Armstrong S.M. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection / S.M. Armstrong, I. Darwish, W.L. Lee // Virulence. – 2013. – Vol. 4, – N 6. – P. 537-542. doi: 10.4161/viru.25779.
- Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, – N 2. – P. 140-144.
- Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.

## References

1. Dziublyk, I.V., Shyrobokov, V.P., & Klymniuk, S.I. (2008). Virusy hrypu liudyny ta hryp: Suchasnyi pohliad na etiopatohenez [Human influenza and influenza viruses: A modern look at etiopathogenesis]. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 2009, 4, 82-95 [in Ukrainian].
2. Balakumar, P. (2008). Pharmacological Interventions to Prevent Vascular Endothelial Dysfunction: Future Directions. *J. Health Sci.*, 54 (1), 1-16.
3. Zharinova, V.Yu. (2015). Endotelialnaya disfunktsiya kak multidistsiplinarnaya problema [Endothelial dysfunction as a multidisciplinary problem]. *Krovoobih ta hemostaz – Blood Circulation and Hemostasis*, 1-2, 9-15 [in Russian].
4. Malyarchikov, A.V., & Shapovalov, K.G. (2013). Sostoyanie mikrotsirkulyatsii u bolnykh s tyazhelym techeniyem grippa A/H1N1 [The state of microcirculation in patients with severe influenza A/H1N1]. *Vrach-aspirant – The Doctor-graduate Student*, 1 (56), 161-167 [in Russian].
5. Melnikova, Yu.S., & Makarova, T.P. (2015). Endotelialnaya disfunktsiya kak tsentralnoe zveno patogeneza khronicheskikh bolezney [Endothelial dysfunction as a central component of the pathogenesis of chronic diseases]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal – Kazan Medical Journal*, 96 (4), 659-664 [in Russian].
6. Gorbunov, V.V., Lukyanov, S.A., Govorin, A.V., Romanova, E.N., Gergesova, E.E., & Gorbunova T.V. (2011). Povrezhdeniye endoteliya u bolnykh pnevmoniei vo vremya pandemii grippa A(H1N1) i vozmozhnost ego korrektsii [Damage to the endothelium in patients with pneumonia during the pandemic of influenza A (H1N1) and the possibility of its correction]. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik – Transbaikalian Medical Gazette*, 2, 104-111 [in Russian].
7. Armstrong, S.M., Darwish, I., & Lee, W.L. (2013). Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. *Virulence*, 4 (6), 537-542. doi: 10.4161/viru.25779.
8. Hladovec, J. (1978). Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Bohemoslov.*, 27 (2), 140-144.
9. Orekhovich, V.N. (1977). *Sovremennye metody v biokhimii [Modern methods in biochemistry]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

## OXIDATION STRESS AS ONE OF THE MOST IMPORTANT FACTORS OF AN ACUTE ENDOTHELIAL DAMAGE

Ye.V. Nikitin, O.I. Vereshchahina

Odesa National Medical University

**SUMMARY.** The aim of the work was to study the dynamics of circulating endothelial cells in peripheral blood and to determine the role of free radical oxidation processes in damage to endothelial cells. On the basis of the conducted research – to improve the treatment of patients with influenza A.

On the basis of a survey of 158 patients with influenza A, of whom 32 patients were with mild, 62 patients – with moderate severity and 64 patients – with severe influenza at the age of 18 to 45 years, there was a correlation between the increase in the level circulating endothelial cells and the activity of free radical oxidation processes, the effectiveness of complex treatment in patients with influenza A was shown. Based on the performed studies, it was found that excessive increase in the activity of lipid peroxidation processes with a decrease in the level of antioxidant defense plays an important role in the pathogenesis of the influenza. A direct relationship was established between the degree of concentration of malonic dialdehyde, the new conjugate and ketodines in the blood of patients with influenza with severe course of the disease. In the study of circulating endothelial cells in patients with influenza, an increase in their total number was found, depending on the severity of the disease. The enhanced detachment

of endothelial cells from the basement membrane in the study groups is evidence of the combined action of influenza toxins and cytotoxic products of free radical oxidation. 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate was added to the baseline therapy in order to reduce the toxic effect of lipid peroxidation products in 32 patients with moderately severe disease, whose mechanism of action was due to its antioxidant and membrane-protective effects. The conducted studies allowed the following conclusions: the imbalance in the system of LPO/AOD leads to depression and depletion of the antioxidant system, damage to endothelial cells with the further development of endothelium dysfunction; an increase in the total number of circulating endothelial cells in the blood develops in response to oxidative stress; An integrated approach to the treatment of influenza with the administration of drugs with an antiradical mechanism of action has a beneficial effect on the flu and reduces the manifestations of vascular endothelial damage.

**Key words:** influenza A; free radical oxidation; antioxidant defense; complex treatment of influenza A.

### Відомості про авторів:

Нікітін Євген Васильович – д. мед. н., засл. діяч наук і техн. України, професор кафедри інфекційних хвороб, Одеський національний медичний університет; E-mail: vereshchaginaa8@gmail.com

Верещагіна Олександра Іванівна – аспірант кафедри інфекційних хвороб, Одеський національний медичний університет; E-mail: vereshchaginaa8@gmail.com

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Information about authors:

Nikitin Ye.V. – Doctor of Medicine, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Professor of the Department of Infectious Diseases, Odesa National Medical University; E-mail: vereshchaginaa8@gmail.com

Vereshchahina O.I. – Postgraduate student of the Department of Infectious Diseases, Odesa National Medical University; E-mail: vereshchaginaa8@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 19.03.2019 р.



**Шановні колеги!**

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ**

**щоквартальний всеукраїнський науково-практичний медичний журнал «Інфекційні хвороби»,**

що регулярно видається вже 24-й рік! У кожному номері часопису: передова стаття, оригінальні дослідження, огляди і лекції, дискусії та роздуми, накази МОЗ, методичні матеріали, короткі повідомлення та випадки з практики, інформація про нові лікувальні препарати та методи діагностики, ювілеї і події, рецензії. Журнал адресується для науковців, інфекціоністів, лікарів-лаборантів, інших практикуючих лікарів, а також працівників санітарно-епідеміологічної служби.

*Передплатний індекс 22868.*

*Ціна на 3 міс. (один номер) – 97 грн 51 коп.,*

*на 6 міс. – 195 грн 02 коп.,*

*на 12 міс. – 390 грн 04 коп.*

Передплата приймається у кожному поштовому відділенні України.

Видавництво «Укрмедкнига»